

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

262

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

PAR

Lazare Joseph JOSEFSBERG

Né le 28 Février 1906 à ZLOCZOW (Pologne)

**Rôle hypertenseur
et vaso-constricteur de l'hypophyse.
Dédutions thérapeutiques.**

Président : M. LOEPER, Professeur

Librairie L. RODSTEIN
17, Rue Cujas, PARIS (V°)

1935

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

PAR

Lazare Joseph JOSEFSBERG

Né le 28 Février 1906 à ZLOCZOW (Pologne)

**Rôle hypertenseur
et vaso-constricteur de l'hypophyse.
Dédutions thérapeutiques.**

Président : M. LOEPER, Professeur

Librairie L. RODSTEIN
17, Rue Cujas, PARIS (V^e)

1935

LE DOYEN : ROUSSY

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE
Physiologie	Léon BINET
Physique médicale	STROHL
Chimie médicale	DESGREZ
Bactériologie	Robert DEBRÉ
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie médicale et générale	BAUDOIN
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU
Anatomie pathologique	ROUSSY
Histologie	CHAMPY
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU
Thérapeutique	N.
Hygiène et médecine préventive	TANON
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET
Clinique médicale	LOEPER
	CARNOT
	CLERC
Hygiène et clinique de la première enfance	Marcel LABBE
Clinique des maladies des enfants	LEREBOUILLET
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	NOBECOURT
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	H. CLAUDE
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN
	LEMIERRE
Clinique chirurgicale	CUNEO
	GOSSET
	GREGOIRE
Clinique ophtalmologique	LENOMANT
Clinique urologique	TERRIEN
	MARION
Clinique d'accouchements	BRINDEAU
	COUVELAIRE
	JEANNIN
Clinique gynécologique	PROUST
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL
Clinique propédeutique	SERGEANT
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU
	HOVELACQUE
Professeurs sans chaire	MULON
	OLIVIER
	VERNE
	MOCQUOT



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
BENARD Henri ..	Pathologie médicale.	LEMAIRE	Pathologie expéri- mentale.
BERNARD Etienne	Pathologie médicale.	LEVEUF	Pathologie chirurgi- cale.
BOULIN	Pathologie médicale.	Mlle J. LEVY	Pharmacologie.
BULLIARD	Histologie.	LEVY-VALENSI ..	Neurologie et Psy- chiâtrie.
CATHALA	Pathologie médicale.	MOREAU	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.	MOULONGUET ..	Pathologie chirurgi- cale.
DOGNON	Physique.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
FEY	Urologie.	OBERLING	Anatomie pathologi- que.
GALLIARD	Parasitologie.	PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgi- cale.
GASTINEL	Bactériologie.	PIEDELIEVRE ...	Médecine légale
DE GAUDART		PORTES	Obstétrique.
D'ALLAINES ...	Pathologie chirurgi- cale.	RICHET	Physiologie.
GAYET	Physiologie.	SANNIE	Chimie biologique.
GIROUD	Histologie.	SENEQUE	Pathologie chirurgi- cale.
HAGUENAU	Pathologie médicale.	TROISIER	Pathologie expéri- mentale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngolo- gie.	TURPIN	Pathologie médicale.
HAZARD	Pharmacologie.	VIGNES	Obstétrique.
HUGUENIN	Anatomie pathologi- que.	WILMOTH	Pathologie chirurgi- cale.
JOANNON	Hygiène.		
LABBE Henri	Chimie biologique.		
LACOMME	Obstétrique.		
LANTUEJOL ...	Obstétrique.		
LAROCHE Guy ..	Pathologie médicale.		

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgi- cale.	LEROUX	Anatomie pathologi- que.
BUSQUET	Pharmacologie.	NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
CHAILLET-BERT .	Physiologie.	ZIMMERN	Physique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE ..		BROCQ	
AUBERTIN		CADENAT	
BRULE		GATELLIER	
CHABROL		HEITZ-BOYER ..	
CHIRAY		MOURE	
DONZELOT		QUENU	
DUVOIR		SCHWARTZ	
HARVIER		VELTER	
LIAN			
PASTEUR- VALLERY- RADOT			
SEZARY			

MM.

ECALLE	} Clinique obstétricale.
GUENIOT	
LE LORIER	
LEVY-SOLAL	
METZGER	

V. — CHARGES DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE,

Enlevé trop tôt à ma tendresse, dont le souvenir
ne s'effacera jamais de mon cœur.

A MA MERE,

A MON FRERE, le Docteur JOSEFSBERG,

et A MA BELLE-SŒUR,

En témoignage de mon affection la plus sincère
et de ma reconnaissance la plus profonde
pour les sacrifices qu'ils n'ont cessé de faire
pour moi et auxquels il m'est impossible
d'exprimer tous les sentiments d'amour et de
reconnaissance que j'éprouve pour eux.

A TOUTES MES SŒURS,

et mes BEAUX-FRERES,

Que j'aime, je dédie ce modeste travail.

MEIS ET AMICIS

A MON PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur LOEPER,
Professeur de Thérapeutique
à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin à l'Hôpital St-Antoine,
Membre de l'Académie de Médecine,
Commandeur de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand honneur de nous inspirer
le sujet de cette thèse et d'en accepter la
présidence.

Hommage affectueux de notre profond respect et
de notre grande reconnaissance.

A TOUS NOS MAITRES,
de la Faculté de Médecine et des Hôpitaux de Paris.

A Monsieur le Docteur PUECH,
qui nous a aidé activement dans ce travail.

Notre vive reconnaissance.

HISTORIQUE

La fonction hypertensive de la glande pituitaire a été découverte par Oliver et Schaefer en 1895. Trois ans plus tard (1898), Howell démontre que cette propriété est due à la post-hypophyse. Depuis, les recherches se sont poursuivies, mais d'une façon relativement lente. Ce n'est que dans ces toutes dernières années, sous l'influence de Cushing et de ses collaborateurs, de certains auteurs allemands comme Hoffmann et Anselmino, de certains savants français comme Drouet de Nancy que la question prend un regain d'actualité. Tous ces auteurs démontrent que l'hypertension d'origine hypophysaire n'est pas seulement prouvée par l'expérimentation sur les animaux, mais également par les faits cliniques. Cushing rappelle que l'hyperfonctionnement hypophysaire (adénome basophile), s'accompagne d'hypertension, qu'au contraire, la destruction de la même glande (maladie de Simmonds), donne une baisse de la pression artérielle. Hoffmann et Anselmino trouvent dans le sang des éclampsiques (ou l'hypertension est de règle), une substance tout à fait analogue, quant à ses propriétés physico-chimiques, à l'extrait post-hypophysaire, Drouet relate des cas d'hypertension qui ont été améliorées par les rayons X sur la selle turcique. A ces

faits cliniques on pourrait en ajouter d'autres sur lesquels nous reviendrons plus loin.

Au récent congrès d'Evian MM. Laubry et Walser (septembre 1933) montraient combien le rôle du rein dans l'hypertension devenait de plus en plus restreint. Actuellement la fonction hypertensive de l'hypophyse s'avère de plus en plus, et ce phénomène qui a été jusqu'à présent considéré comme rare semble entrer petit à petit dans la pratique quotidienne, tout au moins en ce qui concerne certains pays.

PREUVES EXPERIMENTALES ET CLINIQUES
DU ROLE HYPERTENSEUR ET VASO-CONSTRICTEUR
DE L'HYPOPHYSE
PREUVES EXPERIMENTALES

1) *Action de l'extrait post-hypophysaire sur la tension artérielle de la grenouille.* — Les capillaires de la peau de ces batraciens hypophysoprives subissent des modifications très caractéristiques (Krogh et Rehberg). Quelques heures après l'extirpation de l'hypophyse, les capillaires de la peau se relâchent, tandis que les artères ne subissent aucun changement. Cet état peut persister plusieurs jours et même plusieurs semaines, puis survient une phase qui est

caractérisée par un déséquilibre des phénomènes vasomoteurs. A des intervalles irréguliers les artères et les capillaires se contractent à l'extrême pour se dilater un certain temps, après une façon très nette. Si l'on injecte dans la membrane interdigitale de la grenouille en question de la pituitrine (Parke-Davis) à 1 %, on constate, quel que soit le moment de l'expérience, une vaso-constriction locale des capillaires. En perfusant dans les membres postérieurs de la grenouille du liquide de Ringer additionné de 3 % de gomme arabique, pour obtenir la même pression osmotique colloïdale que le sang de la grenouille et tenant en suspension des globules rouges lavés de bœuf (pour rendre visible le courant sanguin des capillaires), on remarque que la contractibilité normale des capillaires ne peut être maintenue qu'environ 15 minutes. Après ce temps, une dilatation se manifeste, dilatation tellement considérable que le liquide perfusé même est extravasé. Si l'on additionne au liquide d'injection de la pituitrine à 1 p. 10.000 il en résulte une contraction si intense, tant des capillaires que des artères, que la circulation sanguine est complètement arrêtée ou réduite à un minimum. La pituitrine à 1 p. 50.000 et jusqu'à 1 p. 500.000 qui est sans effet sur les artères s'est montrée capable de maintenir pendant longtemps la contractilité normale des capillaires, et même avec une dilution de 1 p. 1.000.000 on a observé dans certains cas une action très distincte. Au cours d'une expérience on a vu les capillaires d'une palmure contractés pendant 40 minutes sous l'action de la pituitrine à 1 p. 1.000.000. Perfusé ensuite le liquide de Ringer, les capillaires se dilatent et après une heure, on décelait, un début de stase dans un

grand nombre des capillaires. Un nouvel apport de pituitrine, produit de nouveau une contraction, allant en moyenne dans un groupe des capillaires mesurés de $9,7/u$ à $6,1/u$ après 20 minutes. Les expériences citées sont très démonstratives en montrant la grande sensibilité des capillaires à la pituitrine même en dilution à 1 p. 1.000.000.

2) *Quelques expériences récentes pratiquées sur le Crapaud (Bufo arenarum), par O. Orias.* — L'auteur a pu constater une fois de plus l'importance de la glande pituitaire dans le maintien de la tonicité des capillaires et de la pression artérielle. La pression a été enregistrée par un manomètre compensateur de Marey uni à l'aorte juste au-dessus de l'origine des artères iliaques, sous anesthésie légère à l'éther, par voie dorsale paravertébrale. En général, on employa des lots de 8 Crapauds pour chaque expérience. Le Crapaud privé de toute l'hypophyse présente un fléchissement de la pression. Après 8 jours elle est de $24 +$ ou $- 1,68$, au lieu de $38 +$ ou $- 2,20$ mm. Hg. chez les témoins. Au bout d'un mois, elle est de $17 +$ ou $- 1,68$ contre $39 +$ ou $- 0,94$ chez les témoins. La diminution cesse 2 à 3 heures après l'expirpation ; après 24 heures la pression et en général basse, mais est normale chez quelques animaux, probablement par compensation ; mais celle-ci ne se maintient pas au huitième jour, car toutes les pressions sont alors basses. L'extirpation du lobe glandulaire seul ne fait point tomber la pression artérielle jusqu'au huitième jour, car on trouve $39 +$ ou $- 3$ mm. Hg. Mais après un mois la pression baisse un peu, $30 +$ ou $- 1,88$; il est vrai qu'il y a à ce moment de la bradycardie, de l'asthénie générale, des troubles métaboliques.

L'implantation journalière des lobes intermedio-neural ou glandulaire fit remonter la tension des hypophysoprivés. La pression des Crapauds hypophysoprivés sans lobe glandulaire ou des témoins monte au-dessus du niveau normal, quand on les implante avec ces lobes. L'action dure quelques heures et peut se renouveler par une autre dose. Le lobe intermedio-neural a une action plus intense et plus prolongée que le lobe glandulaire. Les lésions du tuber (cantérisation large) produisent, en général, des troubles de la pression ; elle est très haute, normale ou basse après 8 jours, en moyenne $44 +$ ou $- 3,37$. Mais si, d'autre part, on extirpe l'hypophyse en entier, la pression est toujours basse, $25 +$ ou $- 1,55$, comme chez les hypophysoprives, ce qui fait penser que le tuber agit chez le Crapaud par l'intermédiaire de l'hypophyse. Toutes ces expériences démontrent que l'hypophyse est nécessaire chez le Crapaud, pour maintenir toniquement le niveau normal de la pression artérielle. La masse circulante est presque normale, la bradycardie n'existe qu'après 3 semaines, cependant l'hypotension est précoce. Le lobe intermedio-neural pourrait être (suivant Orias), surtout responsable du maintien de la pression, par une sécrétion d'hormone vaso-pressive. Après hypophysectomie totale, on constate une pâleur intense de la peau et la retraction des mélanophores avant que la pression fléchisse. Ce fait plaiderait en faveur d'une diversité des hormones mélanophoro-dilatatrice et vasopressive.

3) *La pression artérielle des Mammifères sans hypophyse (Chien).* — On obtient des résultats analogues si on

expérimente sur des Chiens sans hypophyse. C'est à quoi aboutissent les expériences de Houssay et de ses collaborateurs : l'auteur a étudié la pression artérielle maxima chez des Chiens sans hypophyse, des Chiens sans lobe postérieur, des Chiens à tuber lésé et des témoins opérés par lui. La pression a été mesurée en unissant l'artère à un manomètre à mercure. Tous les Chiens furent opérés par voie temporale gauche. La pression fut mesurée quand ils étaient cicatrisés et en bon état général ; ils avaient subi l'opération 1 à 6 mois avant. Chez 16 Chiens témoins la moyenne individuelle des déterminations a varié de 120 à 132 mm. Hg., soit une moyenne totale de 130,5 mm. pour la pression maxima. La pression moyenne totale des Chiens sans hypophyse est de 108 mm., donc hypotension nette ; sauf 2 cas avec 125 et 130 mm. Hg., tous les autres avaient des pressions inférieures à 115 mm. A l'autopsie, on constata qu'il manquait le lobe antérieur, il ne restait que la pars tuberalis adhérente au tuber et quelquefois des fragments de pars intermedia ou de tige pituitaire. La pression moyenne totale des 12 Chiens à tuber lésé fut de 120 mm. Hg., soit des valeurs normales, seul un cas eut une pression de 106, les autres dépassaient 120 mm. L'examen microscopique de 8 cas démontre que la lésion faite au galvanocautère avait produit des necroses depuis la tige pituitaire jusqu'à la limite postérieure des corps mamillaires, soit 5 mm. de longueur sur 3 à 5 de profondeur et largeur. Chez 4 Chiens, le lobe postérieur avait été totalement détruit, leur pression était de 130, 120, 125, 121 mm., donc pas d'hypotension. La moyenne des pressions de 6 Chiens

privés du lobe postérieur, le lobe antérieur étant conservé intact, fut 129 mm. Hg., Houssay conclut que ce n'est pas l'ablation du lobe postérieur qui est responsable de l'hypotension des hypophysoprives bien que ce soit le lobe qui fournisse les extraits hypertensifs. Ce n'est pas non plus le traumatisme ou la lésion tuberienne qui la provoque. Il paraît donc bien qu'elle soit due à l'insuffisance du lobe antérieur, soit à l'absence d'une hormone hypertensive, ou bien que fasse défaut une action nutritive centrale ou périphérique portant sur l'appareil vasomoteur. On voit par conséquent que les Chiens hypophysoprivés ont une tension abaissée (108 mm. Hg. de 16 Chiens en moyenne), si on la compare à celle des témoins et à celle des Chiens à tuber lésé.

4) *Action de l'extrait post-hypophysaire sur les Oiseaux et les Reptiles.* — Dans ces deux classes de vertébrés la post-hypophyse provoque une hypotension, sans qu'on en sache exactement la raison.

5) *Expériences avec des extraits post-hypophysaires d'origine humaine.* — Nous avons vu dans les expériences précédentes sur les Batraciens et les Mammifères l'action des extraits hypophysaires préparés à partir des glandes animales. Walter Lampe eut l'idée de se servir dans ses recherches d'un extrait post-hypophysaire d'origine humaine. Dans ce but, il extirpa 20 hypophyses chez des sujets jeunes (garçons et filles), qui venaient de mourir. Après avoir séparé les lobes postérieurs des antérieurs, il les perfusait à plusieurs reprises avec de l'acétone. La substance dégraissée de cette manière a été déséchée et ensuite transformée en poudre. On obtenait

ainsi environ 0 gr. 06 de poudre pour une hypophyse. (D'après A. Simon et F. Nagy, l'hypophyse du nourrisson renferme la plus grande quantité de vasopressine, la quantité maxima absolue est propre aux sujets de 18 à 50 ans, elle s'appauvrit dans l'âge plus avancé).

La poudre, diluée dans le sérum physiologique fut injectée dans la veine fémorale des Chats dont le poids oscillait entre 2 kg et 2 kg. 50. Pour se mettre à l'abri d'erreurs on injectait avant l'expérience une autre substance témoin. La pression a été enregistrée sur un manomètre uni à la carotide. L'extrait post-hypophysaire, préparé ainsi, augmente la tension artérielle des animaux en question (10 mm. Hg. environ). L'action se révélait plus nette chez les Chats qui présentaient avant l'expérience une hypotension. On n'observait jamais après l'injection une hypotension initiale comme l'ont constaté auparavant Abel et Kubota.

PREUVES CLINIQUES

Faits généraux. — Parmi les facteurs extrarénaux de l'hypertension artérielle, les lésions endocriniennes occupent une des premières places. Au tout premier rang, on incrimine les capsules surrénales dont on connaît, du point de vue expérimental et anatomo-pathologique le rôle hypertenseur. Vient ensuite l'hypophyse, dont le

pouvoir hypertenseur et vaso-constricteur expérimental a été traité dans les chapitres précédents. On sait depuis longtemps que l'acromégalie, due à un hyperfonctionnement hypophysaire souvent d'origine adénomateuse ou sarcomateuse, s'accompagne d'hypertension artérielle. Tout récemment (1932), Cushing a décrit un syndrome caractérisé par l'adiposité plétorique, des vergetures, de la dystrophie sexuelle et de l'hypertension. Dans 6 des 11 cas autopsiés, on a trouvé un adénome basophile hypophysaire. D'autre part, des affections hypophysaires avec hypofonctionnement donnent une baisse de la tension artérielle, comme on le voit dans les cranéo-pharyngiome et dans la maladie de Simmonds (cachexie hypophysoprive).

QUELQUES AFFECTIONS DONT L'ORIGINE PITUITAIRE PARAIT ACTUELLEMENT PROBABLE ET DANS LESQUELLES ON CONSTATE DES TROUBLES CIRCULATOIRES OU DE LA TENSION ARTERIELLE

1) *Nouvelles hypothèses concernant la pathogénie et l'étiologie de l'éclampsie puerpérale et quelques hypertensions étiquetées essentielles.* — Dans ces dernières années, Hoffmann et Anselmino jetèrent une nouvelle lumière sur l'étiologie et la pathogénie des méphropathies et de l'éclampsie (maladies s'accompagnant d'hypertension) en considérant ces dernières et surtout l'éclampsie comme d'origine hypophysaire. Déjà Trendelenburg a

observé que le Lapin, auquel on injecte une grande quantité d'extrait post-hypophysaire dans la veine marginale du lobule de l'oreille, présente des convulsions qui ressemblent à celles de l'éclampsie. Voegtlin et Dyer ont même vu après une expérience analogue de l'hémoglobinurie qu'on rencontre parfois dans les éclampsies graves. Il en est de même en ce qui concerne l'oedème pulmonaire et les lésions hépatiques (également rencontrées dans certaines éclampsies rebelles), que Trendelenburg réussit à reproduire. Molitor et Pick font remarquer qu'on peut atténuer l'action de l'hypophyse (extrait post-hypophysaire), par certaines substances soporifiques, mais pas toutes, substances qui justement servent dans le traitement de l'éclampsie par la méthode de Stroganoff. Toutes ces considérations montrent une certaine analogie des signes cliniques de l'éclampsie avec les troubles produits par l'injection de l'extrait post-hypophysaire. Anselmino et Hoffmann sont allés plus loin et ont réussi à isoler du sang des éclamptiques une substance dont les propriétés physico-chimiques et biologiques ressemblent étrangement à celles de l'extrait

D'autre part, Irwing Page a trouvé une substance à peu près identique dans le sang de certains malades atteints d'hypertension essentielle. Des recherches ont été faites sur des glandes provenant de quelques cas mortels de ces maladies. Ces glandes ont montré une basophilie de la pars nervosa comme on le voit dans le syndrome basophile de Cushing. Déjà en 1908, Parriset avait observé un cas d'hypertension avec richesse de l'hypophyse en cellules basophiles. La fréquence de l'augmentation des cellules basophiles a été signalé dans les maladies rénales et hyper-

tensives (Berblinger, 1930-1932 ; Kraus 1930, Skubizenski 1925). On peut supposer que ce processus indique, selon toute probabilité, une hyperactivité du lobe postérieur et par conséquent représente la base pathologique de ces maladies hypertensives.

Rappelons enfin que Willy Hirsch (Koenigsberg), en examinant 14 sujets âgés de 35 à 55 ans, atteints d'hypertension essentielle a trouvé dans 6 cas une augmentation de la selle turcique à la radio. Les modifications portaient surtout sur la profondeur. Ces constatations ont une grande valeur, surtout parce qu'elles ont été observé chez des sujets relativement jeunes. On sait que chez les vieillards des modifications pareilles sont le fait de la vieillesse seule. C'est un argument en plus de la possibilité d'une hypertension par hyperfonctionnement de la glande pituitaire.

2) *Maladie de Raynaud*. — L'idée que la maladie de Raynaud puisse être d'origine hypophysaire est née à la suite des nombreuses observations cliniques. On a souvent constaté chez les acromégales des troubles vasomoteurs des extrémités de nature érythromalgique ou raynaudique. Boettiger a vu un malade qu'il considérait comme acromégale et qui présentait en même temps une maladie de Raynaud typique. Chwostek a décrit un cas d'acromégalie avec hémoglobinurie paroxystique et en plus des symptômes de la maladie de Raynaud. Enfin, dans ces dernières années on aurait constaté que les sujets atteints de la maladie en question, présentaient fréquemment à la radio une selle turcique augmentée de volume. Le fait qu'on traite actuellement la maladie de

Raynaud avec succès par l'extrait post-hypophysaire prouve qu'il ne s'agit pas d'une hypersecrétion de la glande mais plutôt d'un dysfonctionnement.

3) *Migraine*. — Dans cette maladie aussi fréquente à étiologie si obscure, dans laquelle plusieurs médecins voient un spasme vasculaire, on a également incriminé l'hypophyse et particulièrement son lobe postérieur. Drouet, Gault, Colesson, etc., auraient constaté dans les urines des migraineux la présence d'une hormone hypophysaire qui exerce une action dilatatrice sur les pigmentophores de la Grenouille et du Vairon. (Il faut rappeler également que Riley, Brickner et Kuzrok avaient noté l'existence de prolan dans les urines des migraineux). Le fait d'avoir obtenu cette réaction est la preuve d'un hyperfonctionnement de la post-hypophyse qui renferme, on le sait le principe vaso-constricteur. La décharge de ce principe hypophysaire est toujours contemporaine des accès migraineux et en quelque sorte rythmée par ces accès. La suractivité de la glande pituitaire interviendrait donc dans la crise de migraine, mais, par un mécanisme difficile à préciser, dont deux modalités au moins, sont susceptibles de la déclancher : le gonflement de la glande ou l'hypersecrétion d'un principe vaso-constricteur, ce qui paraît plus probable.

Tels sont les résultats que nous a fourni la physiologie expérimentale et l'observation clinique. Ils prouvent la réalité de la présence d'un principe vaso-constricteur et hypertenseur dans l'hypophyse bien que sa nature hormonale ne soit pas tout à fait démontrée. Quant aux faits cliniques, ils sont considérés actuellement comme très rares, soit

parce qu'on y pense peu, soit surtout que les recherches soient parfois très coûteuses. Il est possible que d'ici quelques années, au fur et à mesure que la technique dans ce domaine avancera, on recherchera le principe hypertenseur dans les humeurs des hypertendus d'origine cryptogénétique et des malades dont les affections sont en rapport quelconque avec l'hypophyse, comme on cherche actuellement l'urée sanguine chez les brightiques ou la réaction de Bordet-Wassermann chez les syphilitiques.

L'EXTRAIT HYPERTENSIF POST-HYPOPHYSAIRE, SA NATURE HORMONALE, SA PREPARATION, SES PROPRIETES PHYSIQUES ET CHIMIQUES, SES PROPRIETES PHYSIOLOGIQUES ET TOXICITE, UNICITE OU PLURALITE DU PRINCIPE ET TITRAGE.

1) *La nature hormonale du principe vaso-constricteur de la post-hypophyse.* — Elle est très probable mais encore discutée. En sa faveur plaide le fait que plusieurs savants avaient trouvé le principe en question, soit dans le sang, soit dans le liquide céphalo-rachidien, soit encore dans les urines. Nous en avons parlé précédemment. Rappelons seulement quelques faits intéressants. Dixon (1923), identifie le principe hypertenseur dans le liquide céphalo-rachidien par ponction sous-occipitale. Hoffmann et Anselmino dans

le sang des éclamptiques, Irwing Page dans le sang de certains hypertendus essentiels.

2) *Sa préparation.* — Les procédés de préparation des extraits post-hypophysaires sont nombreux, et il serait sans intérêt, au point de vue médical, de les étudier en détail. Cependant, il faut savoir que la poudre de Voegtlin, proposée comme étalon par la seconde Conférence Internationale pour l'étalonnage biologique de certains médicaments s'obtient en fixant et en épuisant par l'acétone le lobe postérieur de l'hypophyse de bœuf. (La post-hypophyse de bœuf a une teneur assez constante en principe actif, la même pour les 2 sexes et en toutes saisons). Les extraits, à leur tour, s'obtiennent en partant de cette poudre et au moyen d'une longue série de réactions et de précipitations chimiques. Kamm, Aldrich et leurs collaborateurs ont nommé hypophamine bêta la substance hypertensive (hypophamine alpha = principe ocytocique). Malgré la purification l'hypophamine bêta conserve une certaine activité ocytocique, environ 4 d'activité ocytocique pour 100 d'activité hypertensive.

3) *Propriétés physiques des extraits post-hypophysaires.* — a) Ils sont insolubles dans le chloroforme, l'éther, l'acétone, l'éther de pétrole. Ils sont solubles dans l'eau (en réaction acide ou neutre), dans l'alcool à 95°, dans le glycérol, le méthanol, le butanol. b) Le principe actif du lobe postérieur et dialysable (Schaefer et Vincent) sur parchemin, sur collodion ; cette propriété peut être utilisée pour la préparation des extraits. c) Un mélange d'extrait hypophysaire et d'acide chlorhydrique concentré donne après chauffage une coloration rose ou violette (Guggenheim). d) Le principe actif de la post-hypophyse peut être

entraîné par des substances inertes, telles que l'oxyde de plomb, le talc ; il peut être englobé dans ces précipités. e) Il est sensible à l'action de la chaleur qui diminue son activité jusqu'à la faire disparaître complètement après quelques semaines ou quelques mois d'exposition à une température de 45°-60°. Il en est de même quant à l'action de la dessiccation à l'air qui entraîne une disparition rapide et complète des propriétés physiologiques. f) La saponification fait disparaître l'activité ocytocique et hypertensive.

4) *Propriétés chimiques.* — On en a des notions très vagues actuellement. La texture chimique n'est pas encore précisée. Pour Abel, Rouiller et Geiling il s'agit d'un polypeptide. Fühner et Adam pensent avoir à faire à une amine complexe.

5) *Propriétés et toxicité de l'extrait du lobe postérieur.* — D'après Lucien et Parisot la toxicité de l'extrait posthypophysaire, comparée à celle d'autres glandes endocrines, en particulier à celle de la surrénale, est peu considérable, mais elle existe toutefois. L'administration de fortes doses en injection intraveineuse peut entraîner la mort qui survient au milieu de troubles respiratoires et circulatoires, ces derniers, caractérisés par une chute de la pression artérielle, consécutive à une élévation et par une insuffisance cardiaque aiguë. (*Porak et ses collaborateurs ont observé une modification de la conductibilité du faisceau auriculo-ventriculaire telle que le ventricule peut battre plus lentement que l'oreillette). En injection sous-cutanée la toxicité de l'extrait est beaucoup moindre, mais cependant capable de produire, par la répétition des doses, de l'amaigrissement, un ralentissement de la croissance et à un degré moindre de la somnolence et de l'apathie. La toxicité de

l'extrait hypophysaire total est due à la post-hypophyse, le lobe antérieur jouissant d'une innocuité relative. Rappelons qu'en dehors de son action sur la pression artérielle l'extrait post-hypophysaire agit sur le sang lui-même en le rendant plus coagulable, sur les muscles lisses viscéraux (l'utérus, l'intestin, la vessie, la vésicule biliaire, l'iris), sur la sécrétion urinaire, sur les échanges et la régulation thermique, sur la respiration et sur la pigmentation des Amphibiens.

6) *Unité ou pluralité des principes des extraits post-hypophysaires.* — Les travaux de dernières années tendent à démontrer que le lobe postérieur possède plusieurs principes actifs. La preuve en est donné : 1° par l'obtention d'un produit possédant une ou plusieurs actions à l'exclusion absolue ou relative d'autres actions ; 2° par la possibilité de destruction ou de diminution relative d'une certaine propriété, sans atteinte des autres propriétés. Ce raisonnement semble confirmer la pluralité des principes actifs dans le lobe postérieur de l'hypophyse. C'est ainsi que les principes hypotenseurs (Oiseaux), mélanophorotrope et galactogogue semblent manifestement indépendants. De même, selon les travaux de Abel, Kamm et Aldrich la dualité du principe ocytocique est démontrée, tandis qu'il semble au contraire possible que les pouvoirs presseurs et diurétiques ne soient que des aspects divers d'un même principe.

7) *Titrage des extraits post-hypophysaires.* — La non-connaissance de la nature chimique exacte des substances post-hypophysaires nécessite pour le titrage des extraits l'emploi de réactifs biologiques et d'étalons plus ou moins

arbitraires. La question se complique encore du fait qu'il semble exister plusieurs substances actives hypophysaires et qu'il conviendrait donc de posséder autant de techniques appropriées de titrage qu'il y a des propriétés physiologiques reconnues aux extraits. En pratique cependant, l'on se contente de titrer les propriétés vaso-constrictrices, ocytociques et antidiurétiques. Le titrage de la propriété vaso-constrictrice qui, seul, nous regarde a été effectué par plusieurs physiologistes. Voici la manière d'agir de Kamm, Aldrich et de leurs collaborateurs : ils emploient un Chien de taille moyenne ayant reçu par voie intrapéritonéale 0 gr. 4 de chlorétone par kilo d'animal. Ils pratiquent des injections toutes les 15 minutes, alternant l'étalon et l'extrait à essayer. Ils proposent d'adopter une unité tensile correspondant à l'unité tensile 0 gr. 5 de poudre de Voegtlin.

Test de la crête de Coq. — Di Mattei a proposé comme test pratique et constant la réaction produite par l'injection intra-veineuse d'extrait hypophysaire sur la crête et l'aile du Coq. Cet animal supporte très facilement des fortes doses d'extrait hypophysaire. Une injection d'extrait étalon produit une cyanose marquée de la crête et de l'aile, la réaction est complète après une heure ; trois heures plus tard l'animal peut servir de nouveau.

UNE VUE D'ENSEMBLE

1) *Action de principe vaso-constricteur de l'hypophyse sur les artères.* — Une injection intra-veineuse de l'extrait

post-hypophysair provoque en 5 à 10 minutes, une élévation de la tension (*elle serait surtout nette dans le domaine du splanchnique d'après Klotz), précédée d'une courte phase hypotensive qui, d'après certains auteurs, ne se produit pas si on pousse le liquide très lentement dans la veine.

L'hypertension dure 30 minutes et même d'avantage, si l'on expérimente sur un animal décérébré. Cette hypertension qui est propre à la circulation gauche est plus nette pour la minima que pour la maxima (Vialle et Tode). (*Pour certains expérimentateurs c'est au contraire la maxima qui augmente principalement). L'élévation de la pression peut ou non s'accompagner d'une baisse de la circulation droite. Les résultats sont les même en cas d'anesthésie. Ils sont inversés chez les animaux chloralésés. Si l'on pratique peu de temps après (environ 30 minutes), la première injection, et l'expérience peut être reproduite plusieurs fois, une seconde injection on constate une inversion des effets, c'est-à-dire une chute de la pression gauche et une élévation de la droite.

(D'après Vincent et Courtis l'inversion des phénomènes hypertenseurs se constatent seulement avec des extraits secs et non avec des extraits frais). L'hypertension s'accompagne d'un ralentissement du pouls qui devient plus ample et plus fort. Le même principe, introduit sous la peau ou dans les muscles, donne des effets presque nuls, comparés à ceux obtenus par voie veineuse.

La voie artérielle donne des résultats superposables à la voie veineuse.

Quel est le mécanisme de cette hypertension. — Elle

dépend de l'action vaso-constrictrice de l'extrait post-hypophysaire qui agit sur les fibres musculaires lisses des parois artérielles et pas ou presque sur les nerfs vaso-moteurs comme l'adrénaline. Wiggers a constaté une vaso-constriction des vaisseaux périphériques, même chez l'animal dont on a détruit la moelle épinière (centre vaso-moteur). Elle persiste également après injection de nicotine qui paralyse les cellules ganglionnaires vaso-motrices. Toutes les artères ne réagissent pas d'un façon identique, car si on observe une vaso-constriction au niveau des artères ne réagissent pas d'un façon identique, car si on observe une vaso-constriction au niveau des artères du cœur, du poumon (Wiggers), du cerveau (Fraenkel), de la rate (son volume diminue notablement), on se trouve au contraire en présence d'une vaso-dilatation des artères rénales, tout au moins dans leur portion distale.

Kepinow admit que l'extrait post-hypophysaire agit par l'intermédiaire des glandes surrénales. Ce dernier principe n'interviendrait que comme auxiliaire de l'adrénaline. Il n'aurait jamais constaté après l'injection de l'extrait une hypertension chez les animaux auxquels on avait préalablement pratiqué une ligature de 2 veines surrénales. La théorie de Kepinow a été battue en brèche par les contre expériences de Houssay. Cet auteur constate que l'effet hypertensif de la post-hypophyse persiste après une surrénalectomie double et que par conséquent cette substance renferme un principe actif capable à lui seul d'agir directement sur les vaisseaux.

Si la tension après hypophysectomie diminue, cela n'est pas dû non plus à un hypofonctionnement de la

médullo-surrénale. Dans la surrénale des Chiens hypophyoprivés, la quantité d'adrénaline par glande ne varie pas sensiblement, mais elle est au contraire augmentée par gramme, à cause de l'atrophie corticale. Les expériences sur le Crapaud donnent des résultats analogues.

2) En raison de la faible musculature des veines l'effet vaso-constricteur de la post-hypophyse se fait peu sentir sur ces dernières. Bien plus au niveau du système portal, c'est une chute de la tension veineuse que l'on observe tant que dure la hausse de pression dans le système artériel.

3) *Action sur le cœur.* — L'injection intra-veineuse de l'extrait post-hypophysaire provoque un ralentissement des battements cardiaques (cette action a été constatée également sur le cœur isolé, par Allen, Cleyhom, etc.), qui est surtout marqué chez l'animal chloralosé. En même temps elle augmente son amplitude, ainsi que l'ont montré Geiling et Kolls. Le débit cardiaque reste sensiblement le même qu'avant l'injection. Les cavités cardiaques se dilatent, ce qui est dû à une vaso-constriction des coronaires. Quant au mécanisme de l'action de l'extrait, il paraît double. Si avant l'expérience on administre aux animaux de l'atropine, l'effet est beaucoup moins net, ce qui fait supposer que la substance en question n'agit pas seulement par l'intermédiaire du vague, mais également sur le muscle cardiaque lui-même. On ne peut pas incriminer la paralysie du sympathique, étant donné que ce dernier est parfaitement excitable pendant toutes les phases de l'expérience.

DEDUCTIONS THERAPEUTIQUES QU'ON PEUT TIRER DES PROPRIETES VASO-CONSTRICTIVES ET HY- PERTENSIVES DE LA POST-HYPOPHYSE.

Comme le titre du chapitre l'indique, on ne mentionnera pas ici toutes les applications de l'extrait post-hypophysaire en thérapeutique. On traitera seulement quelques affections qui ont un rapport quelconque avec les vaisseaux, qu'il s'agisse des hémorragies ou des troubles du tonus vasculaire, et qui sont souvent améliorés par cette opothérapie.

1) *Hémoptysies*. — C'est en 1911 que Wiggers signala pour la première fois que l'extrait hypophysaire jugule les hémorragies pulmonaires. En traumatisant le poumon chez un animal et en injectant à ce même animal de la retropituitine, il constatait du côté de la petite circulation un abaissement constant et durable de la tension sanguine et une élévation dans la grande, comparable à celle produite par l'adrénaline. Hallion a confirmé ces faits plus tard. Il attribua la baisse de la tension artérielle pulmonaire à un ralentissement du débit du cœur droit. En même temps il a constaté une vaso-constriction des vaisseaux pulmonaires, due à l'action directe sur la fibre musculaire lisse.

C'est à Rist que revient le mérite d'introduire l'extrait post-hypophysaire dans la thérapie pratique des hémoptysies. L'emploi de cet extrait est surtout indiqué dans les cas d'hémoptysies abondantes et dans les petites hémoptysies rebelles que les thérapeutiques ordinaires ne suffisent

pas à arrêter. On a recours aux ampoules n° 4 (correspondant à 1/4 de lobe), en les diluant de préférence dans 10 cc. de sérum physiologique. L'hémoptysie s'arrête souvent dès la première injection. Dans le cas contraire, on peut répéter celle-ci dans la même journée ou le lendemain. Les injections poussées lentement (3-5 minutes dans une veine du pli du coude), sont bien supportées. On note seulement quelquefois une sensation pénible de malaise avec pâleur de la face, du reste vite disparue. Faites par voie intra-musculaire ou sous-cutanée, elles ont une efficacité moins évidente, parce que plus lente. Rist, Passavy et Emil Weil ont obtenu de très bons résultats avec ce traitement qu'ils recommandent. Les hémoptysies s'arrêtent grâce à une vaso-constriction des vaisseaux pulmonaires en même temps que la pression artérielle diminue et grâce à une propriété coagulante (probablement par augmentation de la trombine) inhérente à l'extrait en question comme l'ont montré Weil, Boyer, Hanns, etc.

Autres hémorragies. — On se sert de l'extrait post-hypophysaire en médecine et en chirurgie dans certaines hémorragies : épistaxis, métrorragies post-partum et post-abortionum (Park et Davis), avec, en général, de bons résultats. Quant aux métrorragies l'extrait n'agit pas seulement en contractant les fibres lisses de l'utérus, mais également en vertu de son pouvoir vaso-constricteur qu'il exerce sur les vaisseaux utéro-ovariens. Certains auteurs ont très élargi son emploi comme hémostatique en s'en servant dans toutes les phases de la vie génitale : puberté, période d'activité génitale et ménopause.

Maladie de Basedow. — La post-hypophyse exerçant

une vaso-constriction sur de nombreux vaisseaux, il était logique de l'essayer chez les basedowiens, dont les goîtres comme on le sait sont hypervascularisés. L'excès de vascularisation déclanche-t-il de l'hyperfonctionnement ? La diminution de la circulation dans le goître basedowien réaliserait-elle l'effet contraire ? Tout ce qu'on peut répondre, c'est que l'extrait post-hypophysaire exerce une influence heureuse sur cette maladie ; faits déjà notés par Renon et Delille. En dehors de cette action vaso-constrictrice l'extrait agit sur le système végétatif, le ralentissement du pouls, provoqué par l'injection de l'extrait en question, se faisant par l'intermédiaire du vague.

C'est Lereboullet qui se fit le défenseur de l'opothérapie hypophysaire, en plaçant cette médication au premier rang dans la maladie de Basedow. Cette médication doit être associée aux autres, mais à elle seule, elle peut contribuer à diminuer goître et exophtalmie tachycardie et tremblement. On ne peut demander davantage à un traitement anti-basedowien et cependant, ce mode de thérapeutique n'est pas encore entré dans la pratique courante.

Mode d'emploi. — Ici on donnera la préférence aux injections, mais cette fois sous-cutanées à raison de dix piqûres par mois pendant 2 mois. On peut leur substituer la cure par cachets, à raison de 2 ou 3 par jour, pendant 10 jours, mais cette forme d'administration est moins sûre et moins active. De toute façon le traitement doit être poursuivi avec persévérance ; c'est ainsi qu'il fallut à Pal 70 injections d'extrait à 0 gr. 04 pour obtenir une grosse amélioration.

Maladies cardio-vasculaires. — La post-hypophyse détermine une élévation de la pression artérielle, qui est moins brutale et plus prolongée que celle produite par l'adrénaline, ce que fait utiliser cette substance avec avantage dans l'hypotension et dans certains cas où le tonus des capillaires est en jeu. La voie d'introduction, du médicament et l'injection intra-veineuse, intra-musculaire et même per os. Quant à l'action cardiaque, on l'a conseillé dans certaines myocardites post-infectieuses.

(*Elle aurait donné des résultats remarquables dans les myocardites d'origine beri-berique). En réalité son utilisation dans la pathologie du cœur est réduite.

Choc opératoire. — On ne décrira pas en détail le traitement de cet accident, ce qui sortirait du cadre de la thèse. Il s'agit seulement de rappeler que l'extrait post-hypophysaire y a été employé avec succès. Le choc opératoire quel qu'en soit la cause, se traduit avant tout par une diminution de la tension, coïncidant avec une tachycardie. Or, l'extrait post-hypophysaire agit en sens inverse, en la relevant et ralentissant le cœur. Les expériences effectuées sur les animaux, choqués par une ressection du coecum, de l'intestin grêle, par une saignée portant sur un tiers du sang total, et traités par cette médication s'en trouvaient promptement améliorés. Il paraît que l'extrait post-hypophysaire, ait une action plus favorable que d'autres médicaments toniques qui peuvent imposer au cœur un travail excessif.

Maladie de Raynaud. — L'extrait post-hypophysaire exerce une action favorable dans un certain nombre de cas où la circulation périphérique est troublée, en parti-

culier, dans l'acrocyanoes. Pibram a enregistré trois résultats dans des maladies de Raynaud classiques. On a eu quelques succès dans l'asphyxie pâle. Claude et Tinel ont obtenu une guérison dans un cas de maladie de Raynaud d'origine émotionnelle. Comment s'expliquer qu'une maladie, caractérisée par une vaso-constriction puisse être améliorée par un médicament vaso-constricteur ? Or, plus haut, nous avons montré que d'après l'avis de plusieurs auteurs l'extrait règle le tonus des vaisseaux et des capillaires, en l'augmentant en cas de parésie, en le diminuant en cas de spasme. Claude et Tinel admettent une action sur le vague qui stimulé équilibre la sympathicotomie qui est, de règle chez ces malades.

Migraine et états migrainoïdes. — En injectant de l'extrait du lobe postérieur de l'hypophyse aux malades atteints d'affection hépatique, dans un but d'exploration de leur fonctionnement biliaire, les circonstances ont fait que ces injections étant pratiquées chez des sujets en plein accès de migraine, M. Carnot et ses collaborateurs ont pu noter dans un certain nombre des cas une disparition rapide et durable de la céphalée et des sensations nauséuses. A la suite de ces observations on appliquait le même traitement aux malades souffrant de céphalée à type divers (migraines d'origine digestive, céphalées du coryza saisonnier, migraines de la menstruation). La quasi-totalité d'entre eux ont éprouvé, dès l'administration du produit un soulagement immédiat ou très rapide, survenant après quelques minutes. Dans les premiers temps on se servait de la voie sous-cutanée (1/4 de lobe), mais l'effet

paraît le même quand on emploie la poudre d'hypophyse par voie nasale.

Mécanisme d'action. — On considère souvent la migraine aphtalmique comme due à un spasme vasculaire. D'autre part, (nous en avons parlé dans un chapitre précédent), certains physiologistes avaient réussi à séparer des urines des migraineux une substance dont les propriétés physico-chimiques seraient identiques ou presque à l'extrait post-hypophysaire, ce qui fait supposer une perturbation dans le fonctionnement du lobe postérieur et surtout de son principe agissant sur les vaisseaux. Certains auteurs incriminent l'action hypertensive qu'exerce la rétropituitine sur le liquide céphalo-rachidien, phénomène déjà auparavant noté par Loeper, Patel, Lemaire, Cushing et Weed. Ceci concorde avec les remarques de Tinel, qui a constaté l'existence d'hypotension du liquide céphalo-rachidien au cours de quelques états céphalalgiques. L'efficacité de cette thérapeutique peut également être rapprochée de l'action favorable, exercée par les rayons X sur la région hypophysaire.

Asthme et dyspnées asthmatiformes. — L'extrait post-hypophysaire peut être avantageusement utilisé dans les crises d'asthme ainsi que dans la dyspnée des bronchitiques. En principe, on l'associe à l'adrénaline. Une injection de ce mélange (évatmine) jugule fréquemment la crise d'asthme naissante. Si cet effet n'est pas obtenu on peut répéter l'injection. Ce sont O. Weiss, Bensaude et Hallion qui se sont surtout occupés de ce problème. Le mode d'action de la post-hypophyse n'est pas ici tout à fait clair. Ce qui est certain néanmoins, c'est qu'on crée en adminis-

trant cette substance des modifications dans la circulation pulmonaire (vaso-constriction), qui décongestionnent les poumons et améliorent ainsi la dyspnée.

OBSERVATIONS

Les deux premières démontrent la réalité de l'hypertension d'origine hypophysaire. Il s'agit de deux femmes hypertendues qui ont été nettement améliorées par la radiothérapie pénétrante sur la selle turcique. Dans la troisième il es question d'une femme hypertendue, opérée pour un adénome de l'hypophyse. La quatrième relate un cas d'hypotension chez un individu à insuffisance pluriglandulaire. La dernière observation tend à démontrer que le dysfonctionnement de la glande pituitaire peut donner de l'hypotension, ce qui ne contredit pas les faits cités ci-dessus.

OBSERVATION I

Mme G..., 38 ans. Antécédents héréditaires. — Mère morte subitement à 66 ans. Père mort de congestion pulmonaire. Trois sœurs et frères bien portants.

Antécédents personnels. — Rougeole dans l'enfance, une entérite, une fausse couche au début du mariage.

Depuis l'adolescence, présente des céphalées fréquentes durant 4-5 jours, surtout au moment des règles. Vers

l'âge de 30 ans, voit apparaître du nervosisme, des rougeurs intermittentes du visage, du cou, de la poitrine ; des palpitations.

En juillet 1930, à l'occasion d'un premier examen, on note :

Tension artérielle à 21-12 (Vaguez).

Constante d'Ambard 0,118. Traces d'albumines dans les urines.

Bordet-Wassermann : négatif dans le sang.

La malade est soumise à un régime alimentaire et à un traitement hypotenseur.

En février 1933, elle revient consulter pour des céphalées fréquentes et pénibles, s'exaspérant au moment des règles. On note un peu d'exophtalmie, du tremblement des mains, de la tachycardie à 120 pulsation, de la rougeur du visage et une base de cou un peu large.

Le métabolisme basol est $+ 15,4$ p. 100.

Un traitement au Lugol est essayé : il apporte momentanément un peu de sédation nerveuse, un meilleur sommeil, moins de palpitations, d'essoufflement à l'effort. Pas de modifications de la rougeur du visage, du tremblement, de la céphalée, de l'exophtalmie.

La tension est à 21 — 10,5, le pouls = 128.

Revue en juin : recherche de l'hormone mélanophorotrope dans les urines. Durée : dix jours. Résultats : positif 14 et 15 juin ; négatif 16 et 17 juin ; positif 18, 19, 20 et 21 juin ; négatif 22, 23 et 24 juin.

Le 25 juin : examen du champ visuel : champ normal pour le bleu, rétrécissement important pour le vert et le rouge.

Le 26 juin : pouls = 140.

Traitement. — Du 27 juin au 30 juillet : six séances de radiothérapie pénétrante sur l'hypophyse (3 de chaque côté).

Le traitement est parfaitement supporté malgré un certain état nauséux au réveil. Les règles apparaissent le 28 juin en petite quantité et le 11 juillet très abondantes.

Le 19 juillet, soit 9 jours après la fin du traitement, la malade accuse une amélioration sensible de l'état **ner-**veux. Les palpitations et l'essoufflement d'effort ont à peu près disparu (malgré la fatigue d'un déménagement). Les bouffées de chaleur n'apparaissent plus. Seul persiste un peu de lassitude qui cède rapidement au phoso-forme. La tension est à 17,5 — 10.

Le 5 octobre 1933, la céphalée n'existe plus, les règles surviennent sans malaise, l'état général est très bon, aucune sensation de fatigue, plus de palpitations, la rougeur du visage est à peine marquée.

Tension artérielle : 16 — 10. Pouls encore un peu instable vers 90.

OBSERVATION II

Mme H..., 49 ans, 3 enfants bien portants. Aucune maladie digne d'être notée jusqu'en 1926. A cette date hystérectomie pour salpingite. Depuis l'opération la malade note l'apparition d'un peu de nervosisme et de bouffées de chaleur. En 1933, elle voit apparaître progressivement une

céphalée frontale tenace, débutant le matin et durant toute la journée.

Le 4 septembre 1933, elle vient consulter pour cette céphalée devenue très violente et qui s'accompagne d'asthénie et de phénomènes anxieux. En outre, depuis plusieurs semaines, elle ressent des palpitations douloureuses dans la région précordiale et s'essouffle au moindre effort. Actuellement, elle est incapable de monter trois étages. elle accuse, en outre, des bouffées de chaleur fréquentes et une grande émotivité. On note un tremblement menu des doigts.

La tension est 19 — 10. Le pouls à 88, régulier.

L'auscultation du cœur n'indique rien de particulier. Constante d'Ambard : 0,104.

Traces d'albumine dans les urines.

Examen du champ visuel : léger rétrécissement pour les couleurs aux deux yeux et pour le blanc à l'œil gauche.

Le 18 septembre : tension 19,5 — 10 ; pouls : 84.

Traitement. — Aucun régime, aucun médicament.

Le 19 septembre : radiothérapie pénétrante sur l'hypophyse : huit séances de une heure, suivant la même technique que la première observation. La dernière séance a lieu le 4 octobre 1933.

Résultat. — Le 6 octobre la céphalée diminue pour disparaître totalement. A la fin du traitement la nervosité est très atténuée. Les palpitations ont disparu en même temps que les douleurs précordiales. La dyspnée d'effort est à peine sensible. La malade a pu très facilement monter plusieurs étages. Le sommeil est normal et l'angoisse a disparu.

Tension 15,5 — 9 ; pouls = 90.

Le 17 novembre, l'état général est toujours très bon, la céphalée n'est pas réapparue.

Tension 15 — 8,5 ; pouls = 90.

Constante d'Ambard 0,066. Urines : ni albumine, ni sucre.

Son bon état général se maintenait encore vers la fin de décembre 1933, soit près de 5 mois après la radiothérapie.



Ces observations se rapportent donc à deux malades hypertendues, mais appartenant à des types morbides différents dont la nature endocrinienne ne s'impose pas au premier abord. La première peut toutefois être classée dans la catégorie de ces cas que Marcel Labbé range sous le nom de parabasedowiens. Elle en possède des signes : exophtalmie légère, tremblement, tachycardie, troubles vaso-moteurs.

La deuxième est ménopausée artificiellement depuis 7 ans et voit s'installer progressivement un syndrome d'hypertension artérielle. Dans les deux cas la constante d'Ambard est élevée mais l'azotémie est normale. Il serait donc légitime, à première vue, de dire qu'il s'agit là de néphrite chronique hypertensive pure. Cependant, deux séries de recherches ont permis de déceler chez ces malades un hyperfonctionnement de l'hypophyse : 1° Dans la première observation, la recherche de l'hormone mélanophorotrope dans les urines s'est révélée positive. (*Pour des raisons matérielles, cette même recherche n'a pu être effec-

tuée chez la deuxième malade). 2° Dans les deux cas, l'étude du champ visuel a montré des particularités qui permettaient d'affirmer une augmentation de volume de l'hypophyse. La première malade présente un champ visuel normal pour le bleu et fortement rétréci pour le rouge et le vert, tandis que la deuxième malade a un léger rétrécissement pour le vert et le rouge des deux côtés.

Les modifications du champ visuel et la présence d'hormone post-hypophysaire autorisent à incriminer l'intervention de la glande pituitaire dans l'hypertension artérielle de ces deux malades, ce qui a conduit à les traiter par la radiothérapie pénétrante glandulaire. Les résultats, ainsi que les observations l'indiquent, sont assez démonstratifs puisqu'ils ont fait baisser la tension ; ils constituent ainsi un troisième argument en faveur de l'hyperfonctionnement de l'hypophyse comme générateur de l'hypertension. La constante d'Ambard de la deuxième malade s'est amélioré sous l'influence du traitement. La lésion rénale n'était donc pas, malgré les apparences, la cause première des troubles hypertensifs, puisque, dans une certaine mesure, elle a subi, elle aussi, une transformation favorable.

OBSERVATION III

Mme R..., 53 ans. Il y a une quinzaine d'années elle a eu des maux de tête assez violents, pendant une période impossible à préciser. Puis ils avaient disparu. Le début

de l'affection remonte à 3 ans. La malade se plaint de céphalée et de troubles de la vue. La céphalée, qui est surtout diurne survient par crises durant plusieurs jours. Le siège de la douleur est frontal et aussi bitemporal, à prédominance gauche ; elle oblige souvent la malade à s'étendre. Elle ne se plaint ni de nausées ni de vomissements. Les troubles visuels apparaissent en même temps que la céphalée (octobre 1931). La vue baisse de jour en jour, la malade est gênée pour enfiler son aiguille, la lecture d'un journal devient fatigante. Les lunettes (qu'elle portait depuis 46 ans et qui lui suffisaient), ne lui servent plus en ce moment. Elle consulte un oculiste qui lui trouve un œil gauche plus faible que le droit. Il lui prescrit de nombreux verres qui lui améliorent la vue et lui fait faire une série de 12 injections intra-musculaires, dont elle ignore la nature, qui n'ont pas d'action sur les troubles visuels ni surtout sur les céphalées.

En outre, les règles se sont arrêtées au mois d'août 1932. C'est à ce moment que la malade a commencé à grossir assez notablement, adiposité qui se manifeste presque exclusivement au niveau du tronc, épargnant les membres.

Pendant les années 1932-1933 l'état est resté à peu près stationnaire. Les crises de céphalées sont assez rares et peu intenses et ce sont surtout les troubles de la vue qui inquiètent la malade.

En 1934, la vue continue à baisser en même temps que les céphalées reprennent, avec son siège habituel. Elle se fait soigner, en ce moment, à l'hôpital Rotschild ; la céphalée diminue, mais la vue n'est pas modifiée (avril,

mai et juin inclus). En juillet 1934, la céphalée récidive, mais cette fois-ci très violente. Elle éprouve par instant une sensation de demi-obscurité, d'un voile devant les yeux. Elle est obligée de quitter la campagne au début du mois d'août pour rentrer à l'hôpital Rotschild, où on lui fait une radio du crâne et où on lui parle d'une compression intracranienne. On lui pratique un traitement au cyanure de Hg., qui ne donne pas d'amélioration et qui lui laisse des accidents buccaux.

Le 14 septembre elle entre à la Salpêtrière dans le service du Dr. Crouzon. Là on lui fait une ponction lombaire (qui ne montre rien de caractéristique), et plusieurs examens oculaires, qui décident les médecins d'envoyer la malade dans le service de neuro-chirurgie de la Pitié.

Résultat de l'examen oculaire pratiqué à la Salpêtrière : Hémianopsie bitemporale, dyschomatopsie pour le vert, fond d'œil avec pupilles pâles et atrophiques (13 septembre 1934).

L'acuité visuelle est à l'œil droit 4/10, à l'œil gauche 1/10.

Pas de nystagmus, pas de paralysie de la musculature extinsèque. Les pupilles réagissent à la lumière.

Dans le service du Professeur Clovis Vincent on fait un examen détaillé du système nerveux (18 novembre 1934). On trouve une motilité normale, rien au point de vue sensibilité. Les reflexes tendineux, cutanés et oculaires, également normaux. Les sphincters sont intacts. Au point de vue oculaire on constate que la malade voit troubles, on trouve un champ visuel un peu rétréci à droite.

Il n'y a pas de diplopie. Les mouvements des globes oculaires sont normaux, pas de nystagmus.

Le psychisme est normal.

Le cœur est normal, le deuxième bruit est un peu claqué. Le pouls bat à 52 par minute.

La tension artérielle est à 27 — 13,5.

Poumons : expiration prolongé.

Tube digestif, foie et rate : normaux.

Urines : pas d'albumine, pas de sucre (12 novembre 1934).

La malade est opérée le 19 novembre 1934 par le Dr. Puech, qui découvre un volumineux adénome saillant dans l'espace inter-optochiasmatique et qui, histologiquement, se montre comme adénome chromophile.

A la suite de cette intervention le champ visuel paraissait redevenir normal. La pression artérielle tombe également. Cette baisse se maintient plusieurs semaines après l'opération, ainsi, la tension prise le 19 décembre, est à 22 — 11 au lieu de 27 — 13,5 avant l'opération. La malade quitte le service, nettement améliorée, avec une tension abaissée. Vers le 25 février 1935, elle revient à l'hôpital, malheureusement avec une tension de nouveau augmentée.

Cette observation plaide également en faveur d'une hypertension d'origine hypophysaire. Il s'agit d'une femme hypertendue chez laquelle on a constaté cliniquement un adénome de l'hypophyse, diagnostic confirmé par l'intervention chirurgicale et l'examen histologique. Cette hypertension fait au premier abord penser à une origine rénale. Mais la malade n'avait pas d'albumine dans les

urines, l'urée sanguine était également normale, l'intervention a fait baisser la tension d'une façon nette. On pourrait alors incriminer le choc opératoire qui est capable d'abaisser la tension. On élimine également cette hypothèse, étant donné que la tension s'est maintenue basse pendant plusieurs semaines. Quant à l'hypertension qui est revenue après plusieurs mois on n'en connaît pas la cause, mais il est logique de supposer une récurrence probable. Il serait intéressant de suivre à ce point de vue la malade.

OBSERVATION IV

M. L..., âgé de 31 ans. Hospitalisé à Bichat (service du Dr. Flandin), le 13 janvier 1934 pour troubles divers remontant à un an environ. Il présente une asthénie progressive, une asthénie psychique avec somnolence diurne presque continue, une augmentation du volume de 4 membres et particulièrement des doigts et des orteils. L'accuité visuelle baisse en même temps. Enfin, quelques pertes brusques de connaissance au cours de son travail, et qui durent une dizaine de minutes, sans prodromes, ne s'accompagnant ni d'amnésie, ni de morsure de la langue, ni de pertes des urines.

Antécédents personnels. — Aucune maladie antérieure, pas de syphilis.

Antécédents familiaux. — 2 sœurs bien portantes, père décédé en prison à la suite de privations, mère morte d'une grippe, un enfant décédé.

Examen du malade. — Assoupi, mais facilement réveillé, il répond aisément aux questions. On est déjà frappé par le facies pâle, bouffi et infiltré. Les yeux sont petits, masqués en partie par des paupières épaissies. Le nez, la langue et les oreilles ne sont pas spécialement hypertrophiés. Au niveau des membres on constate une infiltration oedémateuse, pâle, dure, ne prenant pas le godet. Cette infiltration est surtout accusée aux deux membres inférieurs et particulièrement aux orteils et aux doigts. Ces derniers sont gros, cylindroïdes, boudinés et malhabiles.

Les phanères présentent des modifications importantes. Les cheveux sont abondants, secs et cassants, le système pileux très peu développé : sourcils presque absents dans leur moitié externe, barbe et moustache rudimentaires, corps et membres dépourvus des poils. Par contre, le système pileux de la région pubienne persiste sans toutefois remonter jusqu'à l'ombilie.

Les ongles sont épaissis, irréguliers, friables.

La peau est sèche, élastique. Aux avant-bras, aux doigts et aux membres inférieurs elle présente un aspect ichtiosique.

La palpation de la région thyroïdienne ne permet pas de sentir le corps thyroïde.

L'interrogatoire fournit encore quelques précisions. Il y a frilosité depuis un an, l'appétit sexuel est diminué, la température a baissée entre 36° et 37°.

Système nerveux : reflexes tendneux et cutanés normaux.

Examen oculaire : inégalité pupillaire, œil gauche en

mydriase par d'Argyll-Robertson, hémionopsie bitemporale. Musculature extrinsèque normale. L'examen du fond d'œil montre une athrophie optique bilatérale à type primitif (sans signe de stase antérieur).

En résumé : syndrome chiasmatique.

Métabolisme basal : 28,70 (diminution de 27 p. 100).

Appareil cardio-vasculaire : bruit cardiaques ralentis avec 60 pulsations à la minute.

Tension artérielle (Vaquez) : 8 — 5,5.

Appareil digestif, foie et rate : normaux.

Formule sanguine : normal.

Bordet-Wassermann et Hecht : Négatifs dans le sang.

Urines : albumine = 0, sucre = 0.

Cette observation montre un malade qui présente une tension très au-dessous de la normale. La nature poly-endocrinienne de cette affection s'impose au premier abord. L'hypophyse est atteinte ce qui est prouvé par les symptômes cliniques, la chirurgie et l'examen histologique. Le malade présente des signes d'acromégalie, un syndrome chiasmatique, l'opération révèle un adénome de l'hypophyse ce qui confirme le diagnostic clinique. La thyroïde est atrophiée à la palpation, le métabolisme basal a baissé, les phanères (poils et ongles), sont atteints, en même temps il y a hypothermie. Enfin, les fonctions génitales sont touchées. Depuis un an il y a aboulie sexuelle presque complète. Bien que dans cette observation, il s'agisse d'un malade présentant des signes d'acromégalie, qui est considérée comme due à un hyperfonctionnement de l'hypophyse, on constate quelques symptômes qui rappellent la cachexie hypophysaire. Cette affection s'ac-

compagne des signes de myxoedème (métabolisme basal abaissé, bouffissure de la face, troubles des phanères et de la peau) d'insuffisance surrénalienne (asthénie) et des troubles génitaux (qui existent fréquemment, il est vrai, dans l'acromélagie banale). Or, chez notre malade nous trouvons tous ces symptômes et en plus, une grosse hypotension qui est également propre à la cachexie hypophysoprive, ce qui a servi à plusieurs savants d'argument que l'hypophyse joue un rôle dans la régulation de la pression artérielle. Cette observation ne sort donc pas du cadre de la thèse et confirme plutôt les faits cités dans les chapitres précédents. Quant à notre malade, on peut émettre l'hypothèse, qu'après avoir passé par une phase d'hyperfonctionnement hypophysaire, dû à l'adémone, une seconde phase de cachexie de la même glande en est résultée, en modifiant le fonctionnement d'autres glandes endocrines et en abaissant la tension.

CONCLUSIONS

- 1) L'hypophyse et particulièrement son lobe postérieur renferme un principe hypertenseur.
 - 2) Cette propriété est démontrée expérimentalement ; un extrait préparé à partir de cette glande et injecté dans les veines des Batraciens ou des Mammifères provoque une augmentation de la tension relativement prolongée.
 - 3) Les faits cliniques plaident également en sa faveur.
- a) Les maladies avec hyperfonctionnement hypophysaire

donnent souvent une hypertension (acromégalie et particulièrement l'adénome basophile) ; celle-ci est au contraire abaissée si la glande est au-dessous de sa tache (maladie de Simmonds).

- b) D'autre part, on aurait trouvé dans le sang de certains hypertendus (quelques hypertensions essentielles, plusieurs cas d'éclampsie puerpérale), un principe vaso-constricteur analogue à la post-hypophyse, ce qui plaiderait en faveur d'une origine hypophysaire probable de ces tensions, d'autant plus que fréquemment, dans des cas semblables, on constate une richesse des cellules basophiles de l'hypophyse.
- 4) Le principe vaso-constricteur peut être employé dans un grand nombre d'affections hypophysaires ou non, et dans lesquelles entrent en jeu, soit des troubles du tonus vasculaire, soit ceux de la stase sanguine.
- 5) Chaque fois que l'étiologie d'une tension anormale paraît obscure, on doit penser à la possibilité d'une origine hypophysaire pour faire ensuite les recherches nécessaires (radio de la selle turcique, examen oculaire, présence de l'hormone mélanophorotrope dans les urines).

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLETY.

Vu : *Le Doyen,*

G. ROUSSY.

Vu : *Le Président de la Thèse,*

LOEPER.

BIBLIOGRAPHIE

- BOHUMIL PRUSIK. — Action de la pituitrine sur les vaisseaux périphériques. — *Verhandl. d. Deutsch. Geselch. f. Kreislaufforschungen*, 213-216, 1932.
- WALTER HAUPT. — L'hypophyse et la circulation au cours de la grossesse. *Verhandl. d. Deutsch. Gesellsch. f. Kreislanfforsch*, 230-241, 1931.
- O. ORIAS. — Hypophyse et pression artérielle du Crapaud. *C.R. de la Soc. de Biologie*, 894-898, 1934).
- F. G. DIETEL. — Action de l'extrait post-hypophysaire dans la série animal, *Klin. Wochenschr.*, 554-556, 1934.
- E. BRAUN-MENENDEZ. — La pression art. des Chiens sans hypophyse, *C. R. et Mém. de la Soc. de Biol.*, 477-479, 1932.
- B. A. HOUSSAY et P. MAZOCCO. — L'adrénaline de la surrénale des Chiens hypophysoprives, *C. R. de la Soc. de Biol.*, 114 : 772-723, 1933.
- KARL HARTL. — L'action de la pitressine sur la circulation et la respiration, *Archiv. f. exp. Pathol.* 173 : 133-145, 1933.
- T. POULSSON. — L'action frénatrice de la pituitrine dans

la formation des exsudats, *Archiv. f. exp. Pathol.* 120 : 120-123, 1927.

Léon ISRAEL et André JACOB. — Idées actuelles sur la physiol. du lobe post. de l'hypophyse, *Gazette des Hôpitaux*, 1543-1548, 1933.

P. CARNOT. — Sur l'action anti-cephalalgique de l'extr. du lobe post. de l'hypophyse, *Paris Médical* 85 : 392-393, 1932.

G. ETIENNE et P. DROUET. — Modification du champ vis. et l'hyperpituitarisme dans un cas de migraine. *Soc. Méd. des Hôpitaux*, 271-273, 1934.

P. L. DROUET. — Excrétion dans les urines des principes hypophys. au cours de la grossesse. *Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 1485-1489, 1933.

BINET et Mlle WEISSMANN. — A propos de l'emploi de la post-hypophyse dans les métrorragies. *Bulletin de la Soc. d'Obst. et de Gynécol.* 22 : 436-438, 1933.

C. HEYMANS. — Dosage biologique de l'activité vaso-hypertensive de l'hypophyse. *C. R. de la Soc. Biol.* 210-211, 1925.

A. KROGH et P.-B. REHBERG. — Sur l'influence de l'hypophyse dans la tonicité des capillaires, *C.R. et Mem. de la Soc. de Biol.* 461-463, 1922.

P. L. DROUET. — Rôle de l'hypophyse dans l'hypertension artérielle, *Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 139-144, 1934.

K.J. ANSELMINO et F. HOFFMANN. — La concordance des symptômes cliniques de la néphropathie et de

l'éclampsie des femmes enceintes avec l'action de l'hormone post-hypoph. Archiv. f. Gynack, 147 : 596-603, 1931.

Idem. — Démonstration d'une substance antidiurétique et hypertensive dans le sang des éclamptiques. Archiv. f. Gyn., 147 : 604-620, 1931.

Idem. — L'augmentation de l'hormone post-hypoph., dans le sang et la gravité des symptômes clinique dans la néphropathie et l'éclampsie puerpérale. Archiv. f. Gyn. 147 : 621-644, 1931.

Idem. — Hyperfonctionnement du lobe post. de l'hypophyse dans les néphropathie et l'éclampsie puerpérales. Archiv. f. Gyn. 147 : 652-661, 1931.

E. THOMAS. — Action de l'hypophyse sur la tension artérielle. Revue Méd. de la Suisse Rom. 51 : 451-466, 1931.

R. KLOTZ. — L'hypophyse dans le traitement des affections circulatoires. Münch. Med. Wochenschr., 1241-1242, 1932.

WALTER LAMPE. — Sur l'efficacité de l'hormone post-hypophysaire. Archiv. f. exp. Pathol. 115 : 277-283, 1926.

WILLY HIRSCH. — Hypophyse et Hypertension. Deutsche med. Wochenschr., 1211-1212, 1930.

Docteurs BODET et DAMEUVE. — Les hormones.

R. VORSTER. — Action de l'hypophyse dans l'hémorragie

puerpérale, Jahresz. für ärztl. Fortbildung 24 : 57-58, 1933.

H. KUESTNER. — Danger d'application d'extr. hypophysaire dans l'éclampsie. Zentralbl. f. Gyn. 57 : 925-930, 1933.

TABLE DES MATIERES

	Pages
Dédicaces	5-6
Historique	7
Preuves expérimentales	8
Preuves cliniques	14
Quelques affections	15
L'Extrait hypertensif.....	19
Une vue d'ensemble	23
Déductions thérapeutiques	27
Observations	33
Observation I	33
Observation II	35
Observation III	38
Observation IV	42
Conclusion	45
Bibliographie	47
Table des matières	51

